Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

WIRKUNG

DES

STRYCHNINS AUF DEN STOFFWECHSEL.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

HANS HARTIG

AUS WÜRZBURG.

WÜRZBURG.

DRUCK DER K. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Professor Dr. Kunkel.**

Radziwillowicz in Dorpat beschreibt im Jahre 1888 folgende Wirkung des Strychnins, die auch vom Cytisin erwiesen ist:

„Versetzt man das mit Wasser im Verhältnisse 100:1 verdünnte Blut mit einem Strychninkrystalle, so wird solches Blut viel langsamer reduziert, als das nicht mit Strychnin versetzte normale Blut.“

Der Engländer Harley fand schon im Jahre 1856 die gleiche Wirkung.

Zum Beweise des obigen Verhaltens des Strychnins machte Radziwillowicz folgenden Versuch:

Drei Flaschen von gleichem Volumen mit hermetisch schliessenden Glasstöpseln werden so mit verdünntem defibriniertem Blut (am besten Kalbsblut) gefüllt, dass keine Blutblase in der Flasche nachbleibt. Das Kalbsblut wird am besten mit destilliertem oder auch mit gewöhnlichem Wasser im Verhältnisse 1:100 verdünnt. Dieses Verhältnis ist nach Bonwetsch (Arbeiten im pharmakol. Institut zu Dorpat I 1888 pag. 123) das geeignetste zu spektroskopischen Untersuchungen. In eine der Flaschen wird ein minimaler Cytisinkrystall, in die zweite ein solcher von Strychnin gebracht, die dritte bleibt zur Kontrolle. Statt der Krystalle kann man auch neutrale Lösungen der Alkaloide benützen. Alle drei Flaschen werden unter gleichen Bedingungen (Licht und Wärmegrad) vor das Spektroskop gesetzt und die Zeit beobachtet, welche die Umwandlung des doppelten Oxyhämoglobinstreifens in den einfachen des reduzierten Hämoglobins in Anspruch nimmt. Setzte Radziwillowicz z. B. am Vormittag das Gift dem Inhalte der Flaschen zu, so verschwand der doppelte Streifen in der Kontrollflasche am Abend desselben Tages, in der Strychnin-

flasche am Morgen des nächsten und erst am Abend in der Cytisinflasche. Diese Versuche wiederholte Radziwillowicz mehrere Male und vertauschte dabei jedesmal die Gläser, um etwaige Fehler, die durch Beschaffenheit der Gläser oder Stöpsel bedingt sein konnten, zu vermeiden.

Das Strychnin verzögert also, wenn auch in geringerem Grade wie das Cytisin, die Sauerstoffabgabe von Seiten des Hämoglobins der roten Blutkörperchen; das arterielle Blut wird nicht venös, sondern bleibt längere Zeit arteriell als ohne Strychnin. Dadurch wird natürlich der Sauerstoffwechsel stark beeinträchtigt, da die Abgabe des Sauerstoffes an die Gewebe erschwert ist. Diese Thatsache hat Radziwillowicz durch Beobachtung der ganz genauen Zeitunterschiede, welche die Reduktion des Oxyhämoglobins zum (reduzierten) Hämoglobin in Anspruch nimmt, bewiesen.

Um den Einwand, dass das Strychnin und Cytisin im Organismus auf das Blut nicht dieselbe Wirkung entfalte wie extra corpus im Glase, unmöglich zu machen, nahm Radziwillowicz folgenden Versuch vor:

Einer Katze wurde etwas Blut aus der vena jugularis entnommen und nach intravenöser Applikation einer neutralen Lösung von Strychnin oder Cytisin eine zweite Portion Blut. Beide Blutportionen wurden mit Wasser im Verhältnis 1 : 100 verdünnt, stark mit Luft geschüttelt, um sie vollständig mit Sauerstoff zu sättigen, dann in zwei gleichbeschaffene Flaschen ohne Luft eingefüllt und vor das Spektroskop gestellt. Der doppelte Streifen des Oxyhämoglobins war schon am Abend desselben Tages in der Flasche mit reinem Blute verschwunden und durch den einfachen des reduzierten Hämoglobins ersetzt, während der Doppelstreifen des Strychnin (oder Cylisin)-Blutes noch am dritten Tage deutlich sichtbar war und erst am Abend desselben zu verschwinden begann.

Durch diese Versuche hat Radziwillowicz wahrscheinlich gemacht, dass das Strychnin- (oder Cytisin) die Sauerstoffzehrung auch im lebenden Organismus im Blute herabsetst. Zur Sicherheit kann dieser Satz erst erhoben werden durch Stoffwechselversuche im Respirationstraktus. In der Folge soll nun durch eingehende Versuche an Fröschen bewiesen

werden, dass thatsächlich ein Strychninkrystall die Reduktion des Blutes verlangsamt.

Zuvor jedoch habe auch ich gefunden, dass das in langen Röhren im Verhältnis 1:100 mit Wasser verdünnte Blut bereits am nächsten Tag reduziert war, während das mit Strychnin versetzte erst am dritten Tag den einfachen Streifen des reduzierten Hämoglobin ergab. Bei den Versuchen verwandte ich Mengen von 0,0025 g, 0,002 g, 0,0015 g, 0,001 g, 0,0005 g, 0,00025 g Strychnin. Selbst die kleinste Dosis war von deutlich sichtbarem Einfluss auf die verlangsamte Reduktion. Um dem Einwand vorzubeugen, als ob andere Alkaloide oder Salze dieselbe Wirkung hervorbrächten, machte ich Kontrollversuche mit Chinin, Morphium hydrochloricum, Coniin hydrochloricum, Chinolin tartaricum, Cinchonin hydrochloricum, Brucin nitricum, Picrotoxin, Natr. sulfuricum. Die Versuche waren alle negativ, das Blut verhielt sich im Spektroskop wie das reine unversetzte.

Auf dieses Ergebnis hin, dass Zusatz von Strychnin die Sauerstoffzehrung im Blut vermindert oder verzögert, kann man die folgende Hypothese aufstellen.

Das Strychnin ist ein Stoff, der im Tierkörper die Sauerstoffzehrung hemmt, eine Folge davon sind die auftretenden Krämpfe die darnach als den Erstickungskrämpfen analog zu deuten sind.

Um diese Hypothese zu prüfen, wurden Stoffwechselversuche an Tieren gemacht. Frösche wurden mit Gaben Strychnin, die unter der vergiftenden Dosis liegen, vergiftet und die Kohlensäureproduktion mit der Kohlensäureerzeugung normaler Tiere verglichen.

Zuerst musste unter den gerade hier herrschenden Bedingungen die Kohlensäureproduktion bei normalen Tieren untersucht werden.

1. Versuch.

In ein Glas wurde ein Frosch gesetzt, die eine zuführende Glasröhre führte durch ein Gefäss mit Kalium depuratum zur Entziehung der Feuchtigkeit der Luft und dann durch ein solches mit Barytwasser zur Entfernung der Kohlensäure. Die ableitende Glasröhre führte durch einen Behälter mit Schwefel-

säure (um eine möglichst grosse Oberfläche zu bieten, wurden Bimssteine hineingethan) und dann durch eine gebogene Röhre, in der $^3/_4$ des Lumens mit Natronkalk und zwar am zuführenden Teil und $^1/_4$ mit Chlorcalcium gefüllt war, zuletzt schloss sich an den ganzen Apparat ein grosser mit Wasser gefüllten Behälter an. Die während des Versuches herausgelaufene Wassermenge, sichtbar an einer Graduierung, zeigte dann die aspirierte Luft an. Vor und nach dem Versuch wurde die Röhre mit Natronkalk und Chlorcalcium genau gewogen. Die Gewichtszunahme ergab dann die vom Frosche ausgeschiedene Kohlensäure. Natürlich musste der ganze Apparat hermetisch gut abgeschlossen sein, denn sonst würden ungenaue Resultate erzielt worden sein oder der Zufluss von Luft von verschiedenen Seiten würde den ganzen Versuch unmöglich gemacht haben.

1. Versuch.

Der erste Versuch dauerte 5 $^1/_2$ Stunden. Er wurde wie auch die 9 anderen an unvergifteten Fröschen gemacht und zwar zunächst deshalb, um zu sehen, ob bei gleichen Bedingungen gleiche Resultate zu erzielen waren. Es flossen 8 Liter Luft zu. Das Anfangsgewicht der Natroncalcium-Röhre betrug 44,90 g, nach dem Versuch wog sie 44,160 g, also betrug die Zunahme 0,070 g; das war pro Stunde 0,0127 g.

2. Versuch.

Zu diesem Versuche wurde derselbe Frosch genommen. Das Wasser lief 11 $^1/_4$ Stunden und zwar flossen 9 $^3/_4$ Liter ab. Das Experiment wurde während der Nacht angestellt. Ich betone dies eigens, weil Licht und Temperatur, wie dieser und manche folgenden Versuche zeigen, von geringem Einflusse waren. Es waren zwar die Temperaturunterschiede nicht allzu schwankend, aber Schwankungen von 3—5 ^{0} liessen sich absolut nicht vermeiden. Vorher wog die Versuchsröhre 44,160 g, nachher 44,277, was eine Zunahme von 0,117 g bedeutete, das war pro Stunde eine solche von 0,0103 g.

3. Versuch.

Es wurden hier 2 Frösche genommen. Versuch dauerte 4 $^1/_2$ Stunden bei 10 Liter Abfluss. Die Gewichtszunahme der im Anfange des Experiments 44,335 g wiegenden Röhre betrug

bei einem Endgewicht von 44,378 g nur 0,043 g, also pro Stunde für beide Frösche eine Kohlensäureausscheidung von 0,0095 g.

4. Versuch.

Hiezu wurden dieselben Frösche gebraucht. Die Frösche atmeten hier 7 Stunden im Glase, bei einem Luftzutritt von 20 Liter. Die Versuchsröhre wog vor dem Versuche 38,724 g, nach demselben 38,775 g, also eine Differenz von 0,051 g Das war pro Stunde für beide Frösche 0,0073 g.

5. Versuch.

Hier wurden immer noch dieselben Frösche wie bei den vorhergegangenen Versuchen genommeu. Die Frösche zeigten nach keinem Versuche Zeichen von Asphyxie, sie waren immer lebhaft und munter. Die Dauer des Versuches betrug 8 Stunden, die Differenz der bei Beginn 38,7765 g und am Schlusse 38,825 g wiegenden Röhre war 0,0485 g, also betrug die Kohlensäure-ausscheidung pro Stunde für beide Frösche bei diesem Versuche, bei welchem 19 Liter Luft aspiriert wurden, 0,0061 g.

6. Versuch.

Von nun an wurden 2 neue Versuchsobjekte benützt. Das Wasser lief 7 Stunden ab, es flossen 20 Liter Luft zu. Das Anfangsgewicht der Kohlensäureröhre betrug 38,859 g, das Endgewicht 38,971 g, was eine Differenz von 0,112 g, ergab, das war pro Stunde für beide Frösche eine Abgabe von 0,0160 g Kohlensäure.

7. Versuch.

Dieselben Frösche, die 17 $^{1}/_{2}$ Stunden bei einem Luftzutritt von 10 Liter unter dem Glase atmeten, schieden 0,229 g pro Stunde also 0,0131 g Kohlensäure aus. Das Anfangsgewicht der Natroncalciumröhre betrug 38,971 g, das Endgewicht 39,200 g.

8. Versuch.

Der Versuch wurde mit denselben Fröschen angestellt. Die Röhre wog anfangs 39,200 g, am Ende 39,254 g, die Zunahme betrug also 0,054 g, das war pro Stunde bei dem Versuch, der $7^{1}/_{2}$ Stunden dauerte und bei dem 10 Liter Luft zuflossen, eine Kohlensäureabgabe von 0,0072 g.

9. Versuch.

Dieser ergab fast das gleiche Resultat. Er dauerte 7 Stunden, es liefen 10 Liter Luft zu. Das Gewicht der Röhre betrug bei Beginn 39,254 g, am Schlusse 39,307 g, also war die Zunahme der Kohlensäure = 0,053 g, das war pro Stunde 0,0073 g.

10. Versuch.

Der 10. Versuch ergab eine bedeutend geringere Kohlensäureabgabe. Hier betrug die Zunahme des Gewichts nur 0,023 g bei einem 4stündigen Versuch, bei dem 11 Liter Luft aspiriert wurden. Bei Beginn wog die Natroncalciumröhre 39,307 g am Ende 39,330 g; das war pro Stunde ein plus von 0,0058 g.

Beim oberflächlichen Anblick möchten die Resultate dieser ersten 10 Versuche als ganz verschieden erscheinen, genauer betrachtet erweisen sich jedoch die Ergebnisse, wenn auch nicht genau gleich, — denn bei solchen Versuchen spielen eine Reihe von Momenten mit, hat ja Moleschott gefunden, dass der Frosch bei einer Temperatur von 39^0 dreimal soviel Kohlensäure ausscheidet als bei 6^0 Celsius und nachgewiesen, dass helles Licht von grosser Bedeutung auf die CO_2 Abgabe ist, — so doch annähernd oder bei den Fröschen, die schon mehrere Versuche mit durchmachen mussten, allmählich aber stetig abfallend.

Bei den folgenden Versuchen wurden die Frösche vergiftet. Es wurden Neutrallösungen von Strychnin hergestellt und von diesen mittelst einer Pravaz'schen Spritze eine in den einzelnen Versuchen angegebene Menge unter die Rückenhaut injiciert.

11. Versuch.

Es wurden hiezu zwei Frösche mit $^2/_{1000} = {^1}/_{500}$ mg Strychnin vergiftet. Dauer des Versuchs 6 Stunden. Anfangsgewicht der Kohlensäureröhre 39,320 g, Endgewicht 39,336 g; Differenz = 0,016 g; pro Stunde 0,0027 g, aspirierte Luftmenge = 14 Liter. Die beiden Frösche waren im Anfang des Versuches sehr unruhig, später wurden sie ruhiger, Krämpfe traten keine auf. Beide Frösche blieben am Leben.

12. Versuch.

Es wurden bei diesem Versuche 2 neue Frösche benützt. Diese wurden mit $^1/_{200}$ mg Strychnin vergiftet. Der Versuch dauerte 13 Stunden, 10 Liter Luft wurden aspiriert. Anfangsgewicht = 39,336 g, Endegewicht = 39,361 g, Zunahme = 0,035 g. Kohlensäureabgabe pro Stunde = 0,0027 g. Die Frösche zeigten $^1/_4$ Stunde nach der Vergiftung starke Streckkrämpfe, bei der leisesten Berührung des Glases wurden motorische Zuckungen und Krämpfe ausgelöst. Der eine Frosch ging am Abend des Versuches zu grunde.

13. Versuch.

Bei diesem Versuche wurden die Frösche mit $^1/_{100}$ mg Strychnin vergiftet. Dauer des Versuches 6 Stunden, Anfangsgewicht = 39,361 g, Endgewicht = 39,369 g; Differenz = 0,0008 g; Kohlensäureabgabe pro Stunde = 0,0016 g, aspirierte Luftmenge 10 Liter. Beide Frösche verfielen bald nach der Vergiftung in heftige Streckkrämpfe, atmeten während des ganzen Versuches sehr unruhig, am Ende desselben kaum merkbar. Die Frösche erholten sich an der frischen Luft bald wieder.

14. Versuch.

Zwei Tage nach dieser Vergiftung wurden beide Frösche einem abermaligen Versuche unterzogen, aber ohne vergiftet zu werden, sondern nur um zu sehen, ob die Kohlensäureabgabe jetzt vermehrt sei. Und richtig stellte sich eine Vermehrung ein, wie dieser Versuch beweist. Dauer derselben 6 Stunden, aspirierte Luftmenge 12 Liter, Anfangsgewicht = 39,369 g, Endgewicht = 39,387 g, Differenz = 0,018 g Kohlensäureabgabe pro Stunde 0,003 g.

15. Versuch.

Jetzt bekamen die Frösche (2 neue) eine Giftmenge von $^1/_{70}$ mg. Dauer des Versuchs 13 Stunden, aspirierte Luftmenge 10 Liter, Anfangsgewicht = 39,387 g, Endgewicht = 39,397 g, Differenz = 0,010 g; Kohlensäureabgabe pro Stunde = 0,00077 g. Es stellten sich starke tetanische Krämpfe ein. Beide Frösche blieben trotzdem am Leben.

16. Versuch.

Dieser Versuch wurde bei denselben Fröschen angestellt.

1 Tag nach der Vergiftung mit $^{1}/_{70}$ mg. Dauer des Versuches $5^{1}/_{2}$ Stunden, eingeströmte Luftmenge 10 Liter, Anfangsgewicht der Natroncalciumröhre = 39,397 g, Endgewicht 39,402 g, Gewichtszunahme = 0,005 g. Kohlensäureabgabe pro Stunde 0,0009 g. Also nur eine langsame Vermehrung der Kohlensäure.

17. Versuch.

Zwei Tage nach der Vergiftung mit $^{1}/_{70}$ mg wurde dieser Versuch gemacht. Dauer desselben = 3 Stunden, aspirierte Luftmenge = 10 Liter, Anfangsgewicht = 39,402 g, Endgewicht 39,410 g, Differenz = 0,008 g; Kohlensäureabgabe pro Stunde = 0,0027 g, was doch eine evidente Vermehrung der Kohlensäureabgabe ist.

18. Versuch.

Nun wurden 2 neue Frösche vergiftet und zwar mit $^{1}/_{63}$ mg Strychnin. Dauer des Versuches 19 Stunden, aspirierte Luftmenge = 18 Liter. Anfangsgewicht = 39,41 g, Endgewicht = 39,427 g, Differenz = 0,017 g. Abgabe der CO_2 pro Stunde = 0,00089 g. Es stellte sich hier starke Tetanie ein, die Frösche fielen auf den Rücken und blieben wie tot liegen, erst ganz spät erholten sie sich wieder.

19. Versuch.

Dieser wurde 1 Tag nach der Vergiftung mit $^{1}/_{63}$ mg angestellt. Dauer des Versuches = 6 Stunden, eingeströmte Luft = 10 Liter, Anfangsgewicht = 39,264 g, Endgewicht = 39,298 g, Zunahme = 0,034 g, Abgabe der Kohlensäure = 0,0056 g.

20. Versuch.

Die Frösche wurden einem dritten Versuche unterzogen, 2 Tage nach der Vergiftung. Dauer des Versuches = 15 Stunden, aspirierte Luftmenge = 10 Liter, Anfangsgewicht = 39,298 g, Endgewicht = 39,384 g, Zunahme = 0,086 g; Kohlensäureabgabe der Frösche pro Stunde = 0,0057 g.

Die Versuche 10—20 lieferten sehr schöne Resultate. Durch sie ist evident nachgewiesen, dass bei vergifteten Fröschen die Kohlensäureabgabe kolossal vermindert ist. Wenn z. B. — um nur ein Beispiel anzuführen — bei einem nicht vergifteten Frosche die Kohlensäureabgabe 0,0127 g beträgt

(1. Versuch) und bei einem vergifteten 0,00045 g (18. Versuch), so dürfte hierdurch der beste Beweis für die Wahrheit des obigen Satzes erbracht sein. Nachstehende Tabelle möge in ihrer gesamten Übersicht deutlich zeigen, wie auffallend vermindert die Kohlensäureabgabe bei vergifteten Fröschen war.

Tabelle der ersten 10 Versuche.

(Normale Tiere.)

Versuch	Luft in Litern	Dauer in Stunden	CO_2 Abgabe	pro Stunde	Bemerkungen
1.	8	$5^1/_2$	0,070	0,0127	1 Frosch
2.	$9^3/_4$	$11^1/_4$	0,117	0,0103	1 Frosch
3.	10	$4^1/_2$	0,043	0,0095	2 Frösche
4.	20	7	0,051	0,0073	"
5.	19	8	0,0485	0,0061	"
6.	20	7	0,112	9,0160	2 neue Frösche
7.	10	$17^1/_2$	0,229	0,0131	dieselben
8.	10	$7^1/_2$	0,054	0,0072	"
9.	10	7	0,053	0,0073	"
10.	10	4	0,023	0,0058	"

Tabelle der Versuche 10—20.

(Es wurden immer 2 Frösche vergiftet.)

Versuch	Luft in Litern	CO_2 Abgabe	Dauer der Versuche	pro Stunde CC_2 Abgabe	Bemerkungen
11.	14	0,016	6^h	0,0027	$1/_{500}$ mg.
12.	10	0,035	13	0,0027	$^1/_{200}$ mg.
13.	10	0,008	5	0,0016	$^1/_{100}$ mg.
14.	12	0,018	6	0,0030	2 T. n. Vergiftung.
15.	10	0,010	13	0,00077	$^1/_{70}$ mg.
16.	10	0,005	$5^1/_2$	0,0009	1 T. n. Vergiftung.
17.	10	0,008	3	0,0027	2 T. n. Vergiftung.
18.	18	0,017	19	0,00089	$^1/_{63}$ mg.
19	10	0,034	6	0,0056	1 T. n. Vergiftung.
20.	10	0,086	15	0,0057	2 T. n. Vergiftung.

Bei den folgenden, interessanten Versuchen wurden immer 4 Frösche benützt und zwar zwei unvergiftete in einem Glase und zwei vergiftete in einem Gefässe.

21. Versuch.

Der Versuch dauerte 12 Stunden, es wurden dabei 10 Liter Luft aspiriert. Zwei Frösche wurden mit $^1/_{500}$ mg Strychnin vergiftet; die anderen zwei Frösche nicht. Die Kohlensäureröhre wog vor dem Versuche bei den gesunden Fröschen 39,384 g, bei den vergifteten 45,654 g, am Ende 39,448 g, resp. 45,710 g, das war also eine Zunahme von 0,064 g, resp. eine solche von 0,056 g. Die Kohlensäureabgabe betrug demnach pro Stunde bei den gesunden Fröschen 0,005 g, bei den kranken 0,0048 g. Bei der ganzen Beobachtung verhielten sich die Frösche recht ruhig.

22. Versuch.

Dieser Versuch wurde bei denselben Fröschen angestellt, ohne dass neue Vergiftungen vorgenommen wurden. Dauer der Beobachtung 20 Stunden, aspirierte Luftmenge = 20 Liter. Die einzelnen Röhren wogen diesesmal bei Beginn 39,448 g und 45,710 g am Schlusse 39,538 g und 45,817 g. Die letzten Zahlen gelten für die Kohlensäureabgabe der gesunden Frösche. Zunahme = 0,09 g und 0,107 g. Also gaben die vergifteten Frösche am Tage nach der Vergiftung pro Stunde 0,0045 g CO_2 ab, die unvergifteten Versuchstiere 0,0053 g.

23. Versuch.

Bei dieser Beobachtung muss ich vorausschicken, dass bei dem Versuchstag die Witterung sehr warm war, dass heller Sonnenschein herrschte. Dauer des Versuches 6 Stunden, eingeströmte Luft = 10 Liter. Es wurden abermals dieselben Frösche genommen, ohne neue Vergiftung. Die Wägung der Röhren ergab bei Beginn 39,538 g und 45,817 g, am Ende 39,621 g und 45,907 g, also eine Zunahme von 0,083 g und 0,09 g, pro Stunde ausgerechnet = 0,014 g und 0,015 g.

24. Versuch.

Nun wurden die Versuchsobjekte, zwei neue Frösche, mit $^1/_{100}$ mg vergiftet. Dauer des Versuches 7 Stunden, eingeströmte Luftmenge = 10 Liter. Bei Beginn der Beobachtung

wog die Röhre der gesunden Frösche 46,157 g, die der vergifteten 39,854 g, am Schlusse 46,210 g und 39,898 g, eine Zunahme von 0,053 g und 0,044 g. Das war also pro Stunde ausgerechnet eine CO_2 Abgabe von 0,053 g von seiten der gesunden und von 0,044 g der vergifteten Frösche.

25. Versuch.

Es wurden 2 neue, nicht vergiftete, also im Ganzen 4 unvergiftete Frösche bei dieser Beobachtung verwendet. Dauer des Versuches = 6 Stunden, aspirierte Luftmenge = 9 Liter. Anfangsgewicht 46,210 g und 39,898 g, Endgewicht 46,293 g und 39,984 g pro Stunde = 0,083 g und 0,086 g Kohlensäureabgabe. Das ist also ein ganz deutlicher Beweis, dass die Frösche in den beiden Gläsern unter gleichen Bedingungen atmeten. Nun wurden bei dem nächsten Versuche wieder Vergiftungen vorgenommen, die zu schönen eklatanten Resultaten führten.

26. Versuch.

2 Frösche wurden mit $^1/_{63}$ mg Strychnin vergiftet. Die Beobachtung dauerte 15 Stunden, es strömten 10 Liter Luft zu. Die Röhren wogen 46,293 g und 39,984 g, zuletzt 46,434 g und 40,049, das war eine Zunahme von 0,141 g und 0,065 g. Die gesunden Frösche schieden also pro Stunde 0,0094 g aus, die vergifteten 0,0043 g, was nicht einmal die Hälfte ist. Während des ganzen Versuches verhielten sich die kranken Frösche sehr unruhig, sie bekamen tetanische Zuckungen.

27. Versuch.

Ohne neue Vergiftungen vorzunehmen wurden dieselben Tiere benützt. Dauer des Versuches 6 Stunden, aspirierte Luftmenge = 10 Liter. Die Wägung ergab folgende Verhältnisse: im Anfang der Beobachtung 46,434 g und 40,049 g, am Schlusse 46,488 g und 40,073 g, Zunahme = 0,054 g und 0,024 g pro Stunde ausgerechnet. Kohlensäureabgabe = 0,009 g und endlich 0,0040 g bei den Fröschen einen Tag nach ihrer Vergiftung mit $^1/_{63}$ mg Strychnin.

28. Versuch.

Auch hier wurden dieselben Frösche genommen ohne neue Injektion einer Strychninlösung. Der Versuch dauerte 6 Stunden,

wurde zwei Tage nach der Vergiftung vorgenommen. Es wurden dabei 10 Liter Luft aspiriert. Die Röhren wogen bei Beginn der Beobachtung 46,488 g und 40,073 g, am Ende 46,546 g und 40,102 g, Zunahme = 0,058 g und 0,02 g. Die gesunden Frösche schieden also pro Stunde 0,058 g CO_2 aus, die vor 2 Tagen vergifteten 0,029 g.

29. Versuch.

Am 3. Tage nach der Vergiftung zeigten sich bei einem Versuche von 5 Stunden mit einer Luftaspiration von 5 Litern bei den gesunden Fröschen folgende Verhältnisse: Anfangsgewicht der Röhre 46,546 g, Endgewicht 46,595 g, Zunahme = 0,049 g pro Stunde ausgerechnet 0,0098 CO_2 Abgabe. Bei den vor 3 Tagen vergifteten Tieren fand ich bei einem Anfangsgewicht von 40,102 g und einem Endgewicht von 40,131 ein plus von 0,029 g, das war also pro Stunde eine Kohlensäureabgabe von 0,0058 g.

30. Versuch.

Um nun zu sehen, ob bei denselben Tieren bei einer frischen Vergiftung die Kohlensäureabgabe wieder merklich vermindert sei, machte ich zum Schlusse noch einen neuen Versuch. Ich vergiftete 2 Frösche mit $^1/_{100}$ mg Strychnin. Dauer des Versuches 8 Stunden, aspirierte Luftmenge 10 Liter. Anfangsgewichte = 46,595 g und 40,131 g, Endgewichte 46,681 g und 40,159 g. Zunahme = 0,076 g und 0,028 g. Pro Stunde schieden die gesunden Frösche 0,0063 g aus, die vergifteten 0,0023 g.

Zur besseren Übersicht füge ich auch hier eine genaue Tabelle bei. Nichts beweist solche genaue Versuche besser als ein kurzer Überblick über die angestellten Beobachtungen. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass ich zuweilen, um Fehlern vorzubringen, die Röhren, in denen die Kohlensäure absorbiert wurde, vertauschte. (S. Tab. a. f. S.)

Durch diese Versuche glaube ich bewiesen zu haben, dass das Strychnin auch im lebenden Organismus die Sauerstoffzehrung im Blute herabsetzt. Zu diesen Beobachtungen fügte ich noch Versuche, bei welchen die Versuchstiere reinen Sauerstoff oder Stickstoff einatmeten. Diese Versuche führten aber wegen des frühen Todes der Frösche zu keinem befriedigenden

Tabelle der Versuche 20—30.

(Es wurden 4 Frösche genommen, je 2 in einer Flasche.)

Versuch	Luftmenge in Liter	Dauer in Stunden	CO_2 in g	pro Stunde	Bemerkungen
21.	10	12	I 0,064	I 0,0050	unvergiftet
			II 0,056	II 0,0048	$^1/_{500}$ mg.
22.	10	20	I 0,107	I 0,0053	unvergiftet
			II 0,090	II 0,0045	1 Tag n. Vergiftung
23.	10	6	I 0,083	I 0,014	unvergiftet
			II 0,090	II 0,015	sehr warmes Wetter heller Sonnenschein
24.	10	6	I 0,044	I 0,0073	$^1/_{100}$ mg.
			II 0,053	II 0,0088	unvergiftet
25	9	7	I 0,086	I 0,0123	unvergiftet
			II 0,083	II 0,0119	1 Tag n. Vergiftung
26.	10	15	I 0,141	I 0,0094	unvergiftet
			II 0,065	II 0,0043	$^1/_{63}$ mg.
27.	10	6	I 0,054	I 0,0090	unvergiftet
			II 0,024	II 0,0040	1 Tag n. Vergiftung
28.	10	6	I 0,059	I 0,0097	unvergiftet
			II 0,029	II 0,0045	2 Tage n. Vergiftung
29.	5	5	I 0,049	I 0,0098	unvergiftet
			II 0,029	II 0,0058	3 Tage n. Vergiftung
30.	10	8	I 0,076	I 0,0063	unvergiftet
			II 0,023	II 0,0023	$^1/_{100}$ mg.

Resultate. Es konnte bei diesen letzten Versuchen die im Frühjahre herrschende Seuche unter den Fröschen mitgespielt haben.

Bei all den Beobachtungen drängt sich nun die Frage auf: „Wie mag nun die eigenartige Wirkung des Strychnins zu erklären sein?“ Eine befriedigende Antwort kann bis heute hierauf noch nicht gegeben werden. Kunkel sagt in seiner Toxikologie: „Eigenartig sind die Angaben über den Gasgehalt des Blutes. Es ist nämlich unmittelbar nach einem Krampf-

anfall das Blut für kurze Zeit sauerstoffarm, welche Veränderung nach einigen Minuten wieder aufgehoben ist. Kionka nimmt darin die schon von George Harley ansgesprochene Hypothese an: Brucin und Strychnin sollen bei direktem Kontakt die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff zu binden, verringern. Auch das den Tieren nach dem Krampfanfall entnommene Blut soll sich erst nach langerem Schütteln wieder deutlich arterialisieren."

Am Schlusse ist es mir noch eine angenehme Pflicht meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kunkel für die gütige Überlassung der Arbeit meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen, sowie Herrn Dr. Fessel, Assistent am pharmakologischen Institut, für die freundlich gewährte Unterstützung nochmals an dieser Stelle zu danken.

Litteraturverzeichnis.

1. Kunkel: Toxikologie.
2. Radziwillowicz: Arbeiten im pharmakologischen Institut zu Dorpat. II. 1888. pag. 71.
3. Harley: Lancet 1856. June.

Lebenslauf.

Ich, Hans Hartig, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 16. Juli 1876 zu Würzburg als Sohn des † Getreidehändlers Carl Hartig in Würzburg. Nach Besuch der Volksschule, des alten und neuen Gymnasiums meiner Heimatstadt erwarb ich mir am 14. Juli 1896 das Reifezeugnis am neuen Gymnasium in Würzburg und bezog im Oktober 1896 die Universität zu Würzburg. In meinem 5. Semester genügte ich der Militärdienstpflicht beim 9. Infanterie-Regiment zu Würzburg. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in meinem 10. Semester und wurde am 25. Juni 1901 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. Kunkel verfasst.

